

Школа \_\_\_\_\_ Инженерная школа ядерных технологий  
 Направление подготовки \_\_\_\_\_ 14.03.02 Ядерные физика и технологии  
 Отделение школы \_\_\_\_\_ Отделение ядерно-топливного цикла

### БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Микрочелюсти на основе полимолочной кислоты для таргетной доставки цитостатиков при лечении последствий радиационного облучения

УДК 615-022.53:611.746.2:615.84

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0A7A	Крутов Владимир Игоревич		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ТПУ	Беспалов Валерий Иванович	к.ф.-м.н., доцент		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Б.П.Вейнберга	Твердохлебов Сергей Иванович	к.ф.-м.н., доцент		

### КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОСГН ТПУ	Гасанов Магеррам Али оглы	Д-р экон. наук		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ТПУ	Передерин Юрий Владимирович	К.Т.Н.		

### ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ	Бычков П.Н.	К.Т.Н.		

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
P1	Демонстрировать культуру мышления, способность к обобщению, анализу, восприятию информации, постановке цели и выбору путей ее достижения; стремления к саморазвитию, повышению своей квалификации и мастерства; владение основными методами, способами и средствами получения, хранения, переработки информации, навыки работы с компьютером как средством управления информацией; способность работы с информацией в глобальных компьютерных сетях.
P2	Способность логически верно, аргументировано и ясно строить устную и письменную речь; критически оценивать свои достоинства и недостатки, намечать пути и выбирать средства развития достоинств и устранения недостатков.
P3	Готовностью к кооперации с коллегами, работе в коллективе; к организации работы малых коллективов исполнителей, планированию работы персонала и фондов оплаты труда; генерировать организационно-управленческие решения в нестандартных ситуациях и нести за них ответственность; к разработке оперативных планов работы первичных производственных подразделений; осуществлению и анализу исследовательской и технологической деятельности как объекта управления
P4	Умение использовать нормативные правовые документы в своей деятельности; использовать основные положения и методы социальных, гуманитарных и экономических наук при решении социальных и профессиональных задач, анализировать социально-значимые проблемы и процессы; осознавать социальную значимость своей будущей профессии, обладать высокой мотивацией к выполнению профессиональной деятельности
P5	Владеть одним из иностранных языков на уровне, достаточном для чтения и понимания научных статей по теме исследования.
P6	Владеть средствами самостоятельного, методически правильного использования методов физического воспитания и укрепления здоровья, готов к достижению должного уровня физической подготовленности для обеспечения полноценной социальной и профессиональной деятельности.
P7	Использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности, применять методы математического анализа и моделирования, теоретического и экспериментального исследования.
P8	Способность к организации метрологического обеспечения технологических процессов, к использованию типовых методов контроля качества выпускаемой продукции; и к оценке инновационного потенциала новой продукции
P9	Способность к приемке и освоению вводимого оборудования, составлению инструкций по эксплуатации оборудования и программ испытаний; к составлению технической документации (графиков работ, инструкций, планов, смет, заявок на материалы, оборудование), а также установленной отчетности по утвержденным формам; и к организации рабочих мест, их техническому оснащению, размещению технологического оборудования.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа инженерная школа ядерных технологий  
 Направление подготовки 14.03.02 Ядерные физика и технологии  
 Отделение школы отделение ядерно-топливного цикла

УТВЕРЖДАЮ:  
 Руководитель ООП  
Бычков П.Н.  
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

### ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

Студенту:

Группа	ФИО
0A7A	Крутов Владимир Игоревич

Тема работы:

Микрочемберы на основе полимолочной кислоты для таргетной доставки цитостатиков при лечении последствий радиационного облучения	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№34-52/с от 03.02.2021

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

### ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p><b>Исходные данные к работе</b></p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>В рамках работы должны быть изготовлены микрочемберы на основе полимолочной кислоты, загруженных модельным веществом «Метилловый оранжевый» и цитостатическим препаратами «Цисплатин», а также «Цисплатин-ЛЭНС».</p>
---	---

<p><b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b></p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<p>Проведение литературного обзора по теме исследования, проведение экспериментов по: определению оптимальной концентрации раствора полимолочной кислоты в хлороформе для изготовления микрочешбров, качественному определению выхода модельного вещества «метилловый оранжевый» из микрочешбера в натрий-фосфатном буфере, количественному выходу «Цисплатина» из микрочешбров, анализ и интерпретация полученных данных.</p>
<p><b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b> (с указанием разделов)</p>	
<p><b>Раздел</b></p>	<p><b>Консультант</b></p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Доцент ОЯТЦ ТПУ к.т.н. Передерин Юрий Владимирович</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Профессор ОСГН д-р экон. наук Гасанов Магеррам Али оглы</p>

<p><b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b></p>	<p>26.04.2021</p>
--	-------------------

**Задание выдал руководитель / консультант (при наличии):**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
<p>Доцент ОЯТЦ ТПУ</p>	<p>Беспалов Валерий Иванович</p>	<p>к.ф.-м.н., доцент</p>		
<p>Доцент НОЦ Б.П.Вейнберга</p>	<p>Твердохлебов Сергей Иванович</p>	<p>к.ф.-м.н., доцент</p>		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
<p>0A7A</p>	<p>Крутов Владимир Игоревич</p>		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА**  
**«Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»**

Студенту:

Группа	ФИО
0A7A	Крутову Владимиру Игоревичу

Школа	Уровень образования	Отделение школы (НОЦ)	Направление/специальность
ИЯТШ	Бакалавриат	ЯТЦ	14.03.02 Ядерные физика и технологии / Радиационная безопасность человека и окружающей среды

**Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:**

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и трудовых</i>	Затраты на материалы – 3751,23 руб. Основная и дополнительная заработная плата исполнителей НИ – 145011,06 руб. Отчисления во внебюджетные фонды – 39298 руб. Накладные расходы – 30275,25 руб. Контрагентские расходы – 1160 руб.
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	Районный коэффициент г.Томска – 1,3
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	Размер отчислений во внебюджетные фонды равен 27.1%

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

1. <i>Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i>	Оценочная карта конкурентных технических решений
2. <i>Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок</i>	Составление календарного плана проекта. Определение бюджета НТИ.
3. <i>Определение ресурсной, финансовой и экономической эффективности</i>	Проведение оценки экономической эффективности использования всех трех типов визуализации для контроля эффективности метода

**Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)**

1. <i>«Портрет» потребителя результатов НТИ</i>
2. <i>Оценка конкурентноспособности технических решений</i>
3. <i>Матрица SWOT</i>
4. <i>Графики проведения и бюджета НТИ</i>
5. <i>Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НТИ</i>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОСГН ТПУ	Гасанов Магеррам Али оглы	Д-р экон.наук		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0A7A	Крутов Владимир Игоревич		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
0A7A	Крутову Владимиру Игоревичу

Школа	Уровень образования	Отделение школы (НОЦ)	Направление/специальность
ИЯТШ	Бакалавриат	ЯТЦ	14.03.02 Ядерные физика и технологии / Радиационная безопасность человека и окружающей среды

### Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

4. Описание рабочего места (рабочей зоны) на предмет возникновения:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Вредных факторов производственной среды: работы с вредными веществами, повышенного уровня электромагнитных полей, отклонения показателей микроклимата от оптимальных, шума, вибрации.</li> <li>– Опасных факторов производственной среды: вероятности возникновения пожара, вероятности поражения электрическим током.</li> </ul>
5. Знакомство и отбор законодательных и нормативных документов по теме	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Работа с вредными веществами</li> <li>– Электробезопасность;</li> <li>– Пожаровзрывоопасность;</li> </ul>

### Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Действие фактора на организм человека;</li> <li>– Приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ);</li> <li>– Предлагаемые средства защиты (коллективные и индивидуальные).</li> </ul>
2. Анализ выявленных опасных факторов проектируемой произведённой среды:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Электробезопасность (в т.ч. статическое электричество, средства защиты);</li> <li>– Пожаровзрывоопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения).</li> </ul>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ИЯТШ	Передерин Юрий Владимирович	к.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0A7A	Крутов Владимир Игоревич		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
 федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего образования  
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа \_\_\_\_\_ инженерная школа ядерных технологий  
 Направление подготовки \_\_\_\_\_ 14.03.02 Ядерные физика и технологии  
 Уровень образования \_\_\_\_\_ бакалавриат  
 Отделение школы \_\_\_\_\_ отделение ядерно-топливного цикла  
 Период выполнения \_\_\_\_\_ весенний семестр 2020/2021 учебного года

Форма представления работы:

бакалаврская работа
---------------------

### КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	09.06.2021
--	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
29.01.2021	1. Составление технического задания и выбор направления исследований	10
11.02.2021	2. Разработка общей методики проведения исследований	10
11.03.2021	3. Подбор и изучение материалов по теме	10
16.04.2021	4. Проведение необходимых экспериментальных исследований и проверка полученных результатов	30
29.04.2021	5. Обработка полученных данных	20
21.05.2021	6. Оформление выполненной работы	10
28.05.2021	7. Подготовка к защите	10

**СОСТАВИЛ:**

**Руководитель ВКР:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ТПУ	Беспалов Валерий Иванович	к.ф.-м.н., доцент		

**Консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Б.П.Вейнберга	Твердохлебов Сергей Иванович	к.ф.-м.н., доцент		

**СОГЛАСОВАНО:**

**Руководитель ООП:**

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ	Бычков П.Н.	к.т.н.		

## **Реферат**

Выпускная квалификационная работа 97 с., 20 рис, 23 табл., 39 источников.

Ключевые слова: микрочембер, полимолочная кислота, цисплатин, кинетика выхода, таргетная доставка.

Объекты исследования – таргетное средство доставки лекарственного вещества (микрочембер), загруженное модельным веществом «метилоранжевый», раствором «Цисплатин-ЛЭНС» и кристаллическим веществом «Цисплатин».

Цель работы – разработка методики создания микрочемберов на основе полимолочной кислоты (PLA), загруженных цитостатическим препаратом «Цисплатин», а также проверка методики путем проведения экспериментов по качественному определению выхода модельного вещества «метилоранжевый» и количественному определению выхода препарата «Цисплатин» из микрочемберов.

Область применения: химиотерапия, таргетная пролонгированная доставка лекарственных веществ.



## Оглавление

Введение .....	12
Литературный обзор .....	15
1. Существующие методы лечения онкологических заболеваний .....	15
1.1. Доброкачественные и злокачественные новообразования .....	15
1.2. Методы лечения злокачественных образований .....	18
2. Цитостатические препараты .....	21
2.1. Общие сведения .....	21
2.2. «Цисплатин», его применение и существующие методы доставки ....	23
3. Средства доставки лекарственных веществ .....	23
3.1. Биodeградируемые полимеры медицинского назначения .....	24
3.2. Классификация систем доставки ЛВ на основе биodeградируемых полимеров .....	25
3.3. Микроочемберы .....	26
3.4. Механизмы самопроизвольного выхода ЛВ из СДЛВ на основе биodeградируемых полимеров .....	29
3.5. Методы стимуляции выхода ЛВ из СДЛС на основе биodeградируемых полимеров .....	31
4. Методы анализа полученных данных (Ультрафиолетовая спектрофотометрия .....	32
5. Экспериментальная часть .....	34
5.1. Теоретический расчет загруженной массы веществ, используемых при экспериментах, в микроочембер .....	34
5.2. Отработка методов загрузки вещества, проверка оптимальной концентрации раствора полимолочной кислоты в хлороформе при создании	

микрочемберов, проведение экспериментов по качественному и количественному выходу веществ из микрочемберов.....	36
Заключение .....	58
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение .....	60
6. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	60
6.1. Потенциальные потребители результатов исследования .....	60
6.2. Анализ конкурентных технических решений .....	60
6.3. SWOT-анализ .....	62
7. Планирование научно-исследовательских работ .....	64
7.1. Структура работ в рамках научного исследования .....	64
7.2. Определение трудоемкости и разработка графика проведения научного исследования .....	65
7.3. Бюджет научно-технического исследования (НТИ) .....	68
7.3.1. Расчет материальных затрат НТИ.....	68
7.3.2. Расчет затрат на специальное оборудование для экспериментальных работ .....	70
7.3.3. Основная и дополнительная заработная плата исполнителей работы	70
7.3.4. Отчисления во внебюджетные фонды .....	73
7.3.5. Контрагентские расходы .....	74
7.3.6. Накладные расходы .....	74
7.3.7. Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	75

8. Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	76
9. Социальная ответственность .....	79
9.1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности ...	79
9.2. Производственная безопасность .....	80
9.2.1. Микроклимат .....	81
9.2.2. Работа с вредными веществами .....	82
9.2.3. Шум .....	83
9.2.4. Освещенность рабочей зоны .....	84
9.2.5. Электробезопасность .....	86
9.2.6. Пожаробезопасность.....	88
9.3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	90
9.4. Выводы по разделу .....	92
Список используемых источников.....	94

## **Введение**

Контролируемая таргетная доставка лекарственного вещества (ЛВ) открывает огромный потенциал при лечении различных заболеваний, в том числе и онкологических.

На данный момент используется несколько методов лечения онкологических заболеваний: хирургический метод (резекция), химиотерапия, лучевая терапия (радиотерапия), таргетная терапия и иммунотерапия [1].

Одним из самым распространенных является лучевая терапия. Лучевая терапия использует воздействие ионизирующего излучения на организм и наносит большой вред здоровью человека. Так как лучевая терапия использует ионизирующее излучение, то можно приравнять потенциальный вред радиотерапии организму человека равным вреду от ионизирующего излучения. Таким образом, лучевая терапия может привести к повреждению здоровых тканей, возможным канцерогенным и генетическим эффектам (после радиационного воздействия малых доз излучения), отдаленным последствиям облучения в виде злокачественных новообразований и тяжелым воспалительным поражениям кожи (к примеру, в случае непредвиденной ситуации) [2].

Для уменьшения распространения вредоносного воздействия лучевой терапии представляется перспективным разработка таргетного средства доставки лекарственного вещества (СДЛВ), которое будет предназначено для доставки ЛВ непосредственно к очагу злокачественной опухоли и позволит уменьшить получаемую дозу ионизирующего излучения в ходе радиотерапии, а соответственно потенциальный наносимый вред организму человека будет уменьшен.

Также возможно косвенное влияние разрабатываемого СДЛВ по отношению к лучевой терапии. Оно заключается в том, что расширение возможностей химиотерапии позволит уменьшить количество клинических случаев, когда использование лучевой терапии необходимо. Это в свою

очередь позволит ограничить использование лучевой терапии и также уменьшит воздействие ионизирующего излучения на организм человека путем замещения радиотерапии химиопрепаратами.

Подобное возможно при создании СДЛВ, способного таргетно и пролонгированно доставлять к необходимым тканям различные медицинские препараты. К примеру, цитостатического препарата при комплексном лечении с использованием химио- и радиотерапии или радиосенсибилизатора, который позволит увеличить эффективность лечения методом радиотерапии и уменьшить дозу используемого ионизирующего излучения [3].

Для выполнения подобной задачи предлагается использовать микрочемберы. Микрочемберы представляют собой полимерную пленку с множеством отдельностоящих упорядоченных полимерных микрокамер из биодергадруемого полимера. Такая пленка может быть использована как самостоятельное средство доставки цитостатиков и других ЛВ или для нанесения в качестве покрытия на поверхности имплантов.

Целью работы является разработка методики создания микрочемберов на основе полимолочной кислоты (PLA), загруженных цитостатическим препаратом «Цисплатин», а также проверка методики путем проведения экспериментов по качественному определению выхода модельного вещества «метиловый оранжевый» и количественному определению выхода препарата «Цисплатин» из микрочемберов.

Для достижения цели необходимо выполнение следующих задач:

- Проведение литобзора по исследуемой теме: используемом лекарственном препарате «Цисплатин» (метод воздействия и используемые дозы); биодеградируемых полимерах и СДЛВ на их основе; методах анализа (спектрофотометрический, высокоэффективной жидкостной хроматографии), которые представляются эффективными при использовании для проведения

анализа полученных в эксперименте проб, а также определение наиболее подходящего;

- Определение оптимальной концентрации раствора PLA в хлороформе для изготовления микрочешуек;
- Изготовление микрочешуек на основе PLA, загруженных модельным веществом «Метилоранжевый», цитостатическими препаратами «Цисплатин» в кристаллической форме, а также «Цисплатин-ЛЭНС»;
- Проведение контроля качества изготовленных микрочешуек в процессе создания и после завершения изготовления (незапечатанных и запечатанных микрочешуек соответственно), а также эффективности контроля качества микрочешуек для загрузки кристаллических веществ и растворов;
- Проведение эксперимента по качественному определению выхода модельного вещества «Метилоранжевый» из микрочешуек в натрий-фосфатном буфере (PBS);
- Проведение количественного эксперимента по выходу цитостатического препарата «Цисплатин» в натрий-фосфатном буфере, а также приблизительная оценка эффективности используемого метода производства;
- Проведение анализа проб, полученных в эксперименте по количественному определению выхода, их обработка и интерпретирование;

## **Литературный обзор**

### **1. Существующие методы лечения онкологических заболеваний**

#### **1.1. Доброкачественные и злокачественные новообразования**

Опухоль (злокачественное новообразование) – патологическое бесконечное разрастание ткани, которое не контролируется организмом и состоит из клеток, у которых изменена тканевая специфика.

Можно сказать, что опухолевая клетка появляется в следствии мутации при изменении структуры ДНК и не исправленная системой репарации ДНК. Данная мутация вызывает бесконтрольный рост клеток и может быть не замечена иммунной системой организма.

Такая мутация может быть результатом случайной мутации или воздействия химических веществ или ионизирующего излучения[1].

Опухоли делят на два класса: доброкачественные опухоли и злокачественные опухоли.

Доброкачественная опухоль – опухоль, клетки которой утратили способность к контролируемому делению, но частично сохранили способность исполнять функции ткани, из которой произошли. Так опухоль лишь отодвигает и сдавливает структуры и ткани, окружающие ее, но никогда не проникает внутрь этих тканей.

В большинстве случаев такие опухоли легко удалить хирургическим путем, а после этого опухоль уже не проявится вновь.

Злокачественная опухоль – новообразование, клетки которого полностью изменили или утратили функции первоначальных клеток, что приводит к их неконтролируемому размножению. Такому типу опухолей свойственно очаговый рост и распространение в ближайшие ткани, быстрый и агрессивный рост, а также образование метастазов, прорастающих в

лимфатические и кровеносные сосуды. Даже обнаружение злокачественной опухоли на ее раннем развитии не всегда возможно.

Данный тип опухоли крайне опасен, а лечение – тяжелое и не всегда возможное. Требуется индивидуальный подход и агрессивные методики лечения. Вероятность излечения при появлении метастазов – довольно низка. Также, даже при успешном исходе, довольно большой шанс рецидива.

Различают четыре стадии развития злокачественных опухолей:

1. Образование небольшого размера, расположенное на небольшом участке; метастаз нет и опухоль не распространилась в ближайшие органы.
2. Образование большего размера, но не выходящее за пределы органа; еще не проросла в соседние органы, но возможно малое количество метастаз в региональных лимфатических узлах.
3. Образование малых размеров с большим количеством метастаз в региональных лимфатических узлах или образование больших размеров, которое прорастает сквозь пределы органа.
4. Любая опухоль с отдаленными метастазами или опухоль, которая проросла в соседние органы и ткани, которые не удалить хирургическим путем.

При достижении третьей и четвертой степени шанс на выживание минимален, однако при первой и второй стадии еще есть шанс на успешное лечение без рецидива.

В чем же основные различия между этими двумя типами?

1. Нетипичность и разнообразие структур клеток

Клетки доброкачественных опухолей имеют схожую структуру и функции с первоначальными клетками, а клетки злокачественных опухолей – склонны к очень быстрому и агрессивному росту, что не позволяет им развить схожие черты с нормальными клетками;



## 2. Характер роста

Доброкачественные новообразования имеют экспансивный рост (медленный рост, раздвигая соседние ткани и органы), злокачественные образования – быстрый рост и проникновение в соседние ткани, при этом прорастая в кровеносные сосуды и нервы;

## 3. Метастазирование

Метастазы – участки отсева клеток опухоли, которые через лимфатические и кровеносные сосуды попадают в другие ткани и органы и становятся создателями вторичных опухолей, аналогичных первоначальной. Это свойственно только злокачественным опухолям;

## 4. Рецидивирование

Рецидив опухоли – повторное развитие опухоли в той же области после ее успешного уничтожения. О рецидиве можно говорить только если опухоль была удалена, а отдельные клетки опухоли, которые остались, стали новыми очагами новообразований.

Таким образом, на данный момент для человечества опасны только злокачественные опухоли, которые бывает сложно обнаружить на ранних стадиях, а на поздних стадиях – крайне сложно уничтожить. Доброкачественные опухоли довольно безопасны и в большинстве случаев могут быть хирургически удалены.

Если говорить о вреде опухолей для организма, то доброкачественные могут вызывать лишь местный эффект и дискомфорт и практически не ведут к смерти (исключение – доброкачественные опухоли вблизи головного мозга и некоторые опухоли эндокринной системы), а злокачественные – интоксикацию организма (причина – распад опухоли из-за недостаточного кровоснабжения) и истощение органов (т.к. клетки опухоли быстро разрастаются и забирают питательные вещества у других клеток), что вполне может привести к отказу органов и смерти [4].

## **1.2. Методы лечения злокачественных образований**

Основными методами лечения признано считать следующие:

### **1. Хирургический метод (резекция)**

Хирургический метод – один из наиболее распространенных методов уничтожения злокачественных опухолей.

На ранних стадиях онкологических заболеваний может являться единственным методом лечения. В иных случаях, когда уже присутствуют метастазы, в совокупности к этому методу применяют лучевую терапию или химиопрепараты.

Все хирургические вмешательства делятся на две группы – с открытым доступом и инвазивные.

Вмешательство с открытым доступом представляет собой один большой разрез кожи и тканей, расположенных под ней, что позволяет иметь прямой доступ к опухоли и полностью удалить ее с минимальными повреждениями соседних тканей. Недостатки – длительное восстановление и ограничение физических нагрузок после операции.

Инвазивная операция представляет собой несколько небольших надрезов для размещения всех необходимых инструментов во внутренней полости, после чего операция проводится с помощью мониторов и лапароскопа (небольшая камера). Преимущества данного метода – более быстрое восстановление, однако использование данного метода не всегда возможно, и может быть риск неполного удаления опухоли.

### **2. Радиотерапия (лучевая терапия)**

Радиотерапия – метод лечения онкологических заболеваний, при котором клетки новообразований уничтожаются при использовании больших доз радиации. На текущий момент, радиотерапия может применяться как основной метод лечения, а также применяться комплексно с иными методами.

## Виды радиотерапии:

- Лечебная терапия

Радиотерапия используется в качестве основного метода лечения в условиях, когда опухоль находится в труднодоступной зоне.

- Адьювантная терапия

Радиотерапия используется комплексно с другим методом. К примеру, как дополнение к хирургическому вмешательству.

- Неоадьювантная терапия

Использование радиотерапии как вспомогательный метод перед основным лечением.

- Паллиативная терапия

Используется для облегчения состояния пациента. К примеру, уменьшение размера опухоли головного мозга для облегчения головных болей

Недостатками радиотерапии является нанесенный организму пациента вред, а также побочные эффекты, такие как: проблемы с кожей, ломкость сосудов в месте проведения терапии, кровотечения, ожоги, ослабление физического состояния, ломкость ногтей и изменение баланса кровеносных тел.

## 3. Химиотерапия

Химиотерапия — использование химических препаратов, предотвращающих клеточное деление, для лечения онкологических заболеваний. Лечение проводится курсами приемов ЛВ, чередующихся с перерывами, что позволяет дать организму пациента время на восстановление.

Химиотерапия также бывает лечебной, адьювантной и неоадьювантной.

По механизму воздействия на клетки химиопрепараты делятся на цитотоксические (вызывают некроз клеток опухоли) и цитостатические (запускают процесс апоптоза клетки).

Химиотерапия – доступная и обладает высокой эффективностью, однако не обладает таргетностью и наносит большой вред здоровым клеткам организма.

Можно выделить три вида доставки ЛВ к поврежденным органам и тканям человека:

- Классическая системная доставка

Хорошо изученный метод доставки, включающий в себя пероральное и инъекционное введение. Преимущество метода – его простота. Недостаток – проявление токсичности ЛВ на всем пути его движения по организму, а также отсутствие целевого попадания ЛВ в необходимую область, что требует использования большего количества ЛВ, которое увеличивает нагрузку на организм человека и негативно сказывается на здоровье и качестве жизни.

- Пассивная адресная доставка

Основывается на повышении проницаемости тканей злокачественного новообразования и поврежденных тканей. Преимущество – большая эффективность использования ЛВ. Недостаток – необходимость использования молекул онкопрепарата с малой молярной массой, а такие молекулы не задерживаются в клетках опухоли на время, необходимое для полной эффективности препарата.

- Активная адресная доставка

Основан на прикреплении таргетного ЛВ к нанотранспортерам, которые и доставляют ЛВ непосредственно к необходимой области лечения [5].

#### 4. Таргетная (адресная) терапия

Таргетная терапия – метод лечения онкологических заболеваний, который позволяет блокировать конкретные механизмы в работе клеток опухоли, что нарушает их работу и приводит к гибели.

Принцип действия таргетной терапии – воздействие на молекулярно-генетические механизмы в клетках опухолей, поддерживающих процессы размножения и выживания.

Таргетные лекарства обладают высокой эффективностью и позволяют избежать части побочных эффектов, свойственных химиотерапии, однако требуют разработки под каждый конкретный мутировавший ген раковой клетки определенного вида опухолей. Это в свою очередь означает высокие затраты материальных и временных ресурсов и высокую стоимость лечения.

Данный метод является перспективным направлением и на данный момент активно развивается.

#### 5. Иммунная терапия

Иммунная терапия – молодое перспективное направление таргетной терапии, направленное на влияние на лимфоциты, что позволяет стимулировать организм на самостоятельное распознавание и уничтожение клеток злокачественных опухолей.

На текущий момент, данный метод хорошо показывает себя при лечении рака легких, показав эффективность и безопасность.

## **2. Цитостатические препараты**

### **2.1. Общие сведения**

Цитостатические препараты (цитостатики) – вещества, используемые в химиотерапии для подавления опухолевого роста в химиотерапии, которые вызывают апоптоз или клеточный распад.

Различают два типа цитостатиков:

1. Алкалирующие и интералкалирующие агенты;
2. Антиметаболиты;

#### *Алкалирующие и интералкалирующие агенты*

Данный тип цитостатиков воздействует на ДНК, блокируя процессы транскрипции и репликации.

К алкалирующим агентам относят химические соединения, которые создают ковалентные связи с нуклеиновыми основаниями. Такие вещества имеют две реакционноспособные группы, которые создают в двунитевой ДНК дополнительные внутри- и межмолекулярные мостики, что приводит к изгибам двойной спирали ДНК и мешает ее репродукции.

Примерами алкалирующих агентов можно привести циклофосфамид и неорганический комплекс «Цисплатин».

К интералкалирующим агентам относят химические соединения, которые встраиваются между плоскостями нуклеиновых соединений благодаря нековалентным связям и локально вызывают изменения пространственной структуры ДНК, что также мешает репродукции ДНК [6].

#### *Антиметаболиты*

Антиметаболиты – это ингибиторы ферментов, которые избирательно блокируют метаболические пути. Большинство антиметаболитов, которые используются в медицине, влияют на биосинтез нуклеотидов, что в конечном итоге влияет на репродукцию клетки. Также, некоторые антиметаболиты могут встраиваться в ДНК и тем самым блокировать размножение клетки [6].

Пример антиметаболита – адриамицин.

Если говорить простыми словами, то если алкалирующие и интералкалирующие агенты «физическим путем» предотвращают

репродукцию ДНК, то антиметаболиты делают то же самое «химическим путем», предотвращая синтез предшественников ДНК или встраиваясь в само ДНК клетки [6].

## **2.2. «Цисплатин», его применение и существующие методы доставки**

«Цисплатин» (соль Пейроне) – кристаллический порошок от желтого до желто-оранжевого цвета, который медленно и очень мало растворим в воде и изотоническом растворе хлорида натрия. Является цитостатическим препаратом. Плотность вещества –  $3.7 \text{ г/см}^3$ , молярная масса –  $300,05 \text{ г/моль}$ .

Применяется при лечении злокачественных опухолей различных органов, к примеру: мочевого пузыря, почечной лоханки, легких, матки, яичника и т.д.

Побочные действия могут затронуть: органы ЖКТ, нервную систему и органы чувств, кроветворную и сердечно-сосудистую системы, кожный покров, респираторную систему; - и вызывать различные иные последствия.

Методы доставки – внутривенный и внутриартериальный (инъекционные).

При назначении цисплатина, его разовая доза не превышает  $150 \text{ мг/м}^2$  ( $15 \text{ мкг/см}^2$ ) [7].

Спектр поглощения раствора «Цисплатина» в хлориде натрия (0,9%) в области длин волн от 210 до 350 нм должен иметь максимум при 301 нм и минимум при 246 нм (для спектрофотометрии, для ВЭЖХ могут быть иные значения в зависимости от подготовки проб). Раствор сравнения – 0,9% раствор хлорида натрия.

## **3. Средства доставки лекарственных веществ**

Средства доставки лекарственных веществ (СДЛВ) – пролонгированные (обладающее большей продолжительностью действия)

лекарственные формы, в которых ЛВ растворено или диспергировано в массе полимера или защищено полимерной пленкой.

СДЛВ создают с целью пролонгирования действия ЛВ на время от нескольких часов до нескольких лет для обеспечения постоянной концентрации ЛВ в тканях организма и достижения максимального эффекта, за счет уменьшения дозы используемого вещества..

СДЛВ классифицируют [8]:

- по размеру (макромолекулярные, микроскопические);
- по биологическому действию (гипотензивные, противоопухолевые и т.д.);
- по конструкции (матричные и резервуарные);
- по кинетике выделения ЛВ (диффузионно-контролируемые, самопрограммируемые, химически-контролируемые и активируемые растворителем);
- по способу введения (имплантируемые, ректальные, оральные, инъекционные, пластырные, буккальные);
- по месту применения (накожные, подкожные, внутримышечные и т.д.);
- по доставке ЛВ (с контролируемым высвобождением, с направленной доставкой);

### **3.1. Биodeградируемые полимеры медицинского назначения**

Биodeградируемый полимер – полимерный материал, самопроизвольно и/или под определенным воздействием разрушающийся в организме за определенный заранее заданный срок [8].

Сейчас уже проводится множество исследований, связанных с применением биodeградируемых полимеров в медицине. Существуют несколько полимеров, которые применяются чаще, чем остальные. Такими полимерами являются:



1) Полимолочная кислота (PLA);

PLA – полимер, получаемый из возобновляемых источников, таких как кукуруза и сахарный тростник. Полимолочная кислота обладает несколькими изомерами, что делает более доступным изменение полимера под определенные условия. Среднее время разложения – от 1,5 до 5 лет. [9]

2) Сополимер полимолочной и гликолиевой кислот (PLGA);

PGA – полигликолиевая кислота, имеющая быстрый период разложения (4-6 месяцев) и меньшую гидрофобность в сравнении с PLA. При использовании сополимера PLGA в различных соотношениях PGA:PLA, появляется возможность варьировать гидрофобность и время разложения путем изменения концентрации PLA и PLGA в сополимере [10].

3) Поликапролактон (PCL);

PCL – полимер со средней скоростью разложения от 2 до 3 лет. Этот полимер интересен своим высоким значением относительного удлинения при разрыве (700-900%). PCL может быть использовано самостоятельно, а также в сочетании с другими полимерами. [11]

Все перечисленные полимеры способны полностью разлагаются на нетоксичные мономеры в организме человека, не вызывая изменения иммунологических реакций. Также, биodeградируемым полимерам свойственна растворимость в большинстве органических растворителей.

### **3.2. Классификация систем доставки ЛВ на основе биodeградируемых полимеров**

Современные СДЛВ с полимерной биodeградируемой матрицей представлены микро- и наночастицами, гидрогелями, пленками и волокнами.

### 1) Микро- и наночастицы

ЛВ может быть заключено внутри частицы или находится в ее матрице. Для того чтобы избежать агломерации и ускорить выход вещества, частицы покрывают слоем полиэтиленгликоля (PEG) или поливинилпирролидона (PVP). Получаются преимущественно методом эмульсии с последующим выпариванием растворителя. [12]

### 2) Гидрогели

Гидрогели – трехмерные полимеры на основе гидрофильных молекул, в которых ЛВ связано с матрицей полимера. Гидрогели используют для внутривенных инъекций. Также следует отметить, что при использовании PLA и PLGA для создания гидрогелей часто используют PEG для уменьшения гидрофильности гидрогелей. [13]

### 3) Волокна

Полимерные волокна – системы, имеющие бесконечно большую длину по одной из осей. Толщина варьируется в диапазоне нано- и микрометров. ЛВ может быть заключено или локализовано в матрице волокна. Основным методом получения – электроформование.

### 4) Пленки

Полимерная пленка – пленка, имеющая толщину в диапазоне нано- и микрометров. ЛВ может быть распределено в матрице или загружено в структуру пленки.

## 3.3. Микрочемберы

Микрочемберы представляют собой полимерную пленку с множеством отдельностей упорядоченных полимерных микрокамер из биодegradуемого полимера. Такая пленка может быть использована как самостоятельное средство доставки цитостатиков и других ЛВ или для нанесения в качестве покрытия на поверхности имплантов.

При создании микрочемберов важно заранее задать следующие параметры: необходимый полимер или сополимер, вещество, которое будет доставляться, и форму микрокамер.

Возможно использование различных биodeградируемых полимеров, таких как PLA [14] или PLGA [15], а также добавление микрочастиц, предоставляющих возможность инициирования выхода вещества из микрокамер, например из углерода [16] или золота [17].

Выбор вещества будет также напрямую влиять на параметры готового микрочембера. Агрегатное состояние будет влиять на метод загрузки ЛВ в микрочембер, а также метод исследования проб, полученных в ходе экспериментов. Примерами способов загрузки можно назвать сухой метод с использованием мягкой кисти (для кристаллического ЛВ) и метод с использованием ультразвуковой ванны (для растворов). При выборе метода исследования проб стоит учитывать большую концентрацию ЛВ при загрузке кристаллического (чистого) ЛВ в сравнении с загрузкой раствора ЛВ, а также необходимую точность исследования.

Стоит заметить, что скорость диффузии ЛВ из микрочембера будет зависеть от молекулярной массы вещества, потому что при загрузке образцов модельными веществами следует выбирать те, которые близки по значениям молекулярной массы к ЛВ.

Важным моментом при создании микрочембера также является и форма микрокамер. Она может быть различной, что повлияет на скорость диффузии ЛВ из матрицы (за счет увеличения площади поверхности микрокамеры) и объем микрокамер, от которого напрямую зависит масса загружаемого ЛВ, потому что это также стоит учитывать при интерпретации результатов исследования.

#### *Методика создания микрочемберов*

Для начала необходимо сделать штамп из полидиметилсалаксана (PDMS). Это выполняется путем заливки смеси PDMS и вулканизирующего

агента в пропорции 10 к 1 в силиконовую камеру, в основании которой находилась металлическая пластина с микростолбцами, которые и определяют форму микрокамер (часто подобные пластины изготавливают методом фотолитографии). Далее образцы проходят процесс дегазации в вакууме и выдерживаются при 70 °С до полного затвердевания. В завершение, готовые ПДМС-штампы отделяют от силиконовой основы и нарезают по требуемым размерам [18].

Далее следует непосредственное изготовление микрочемберов с использованием изготовленных выше PDMS-штампов. Процесс представлен на рисунке 3.1:

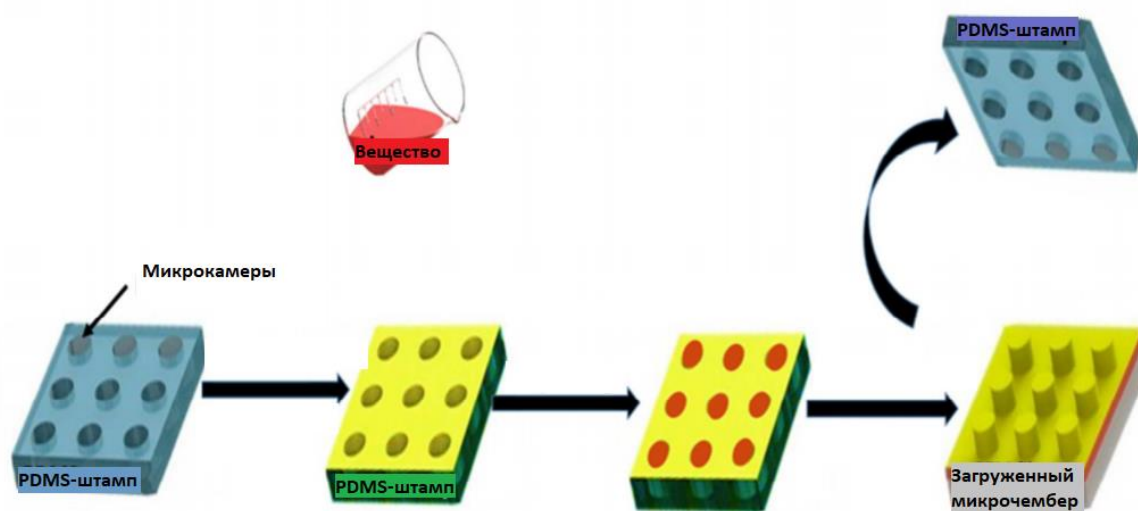


Рисунок 3.1 – Процесс изготовления микрочембера [19]

Для начала на штамп необходимо нанести слоя полимера или сополимера. Это можно сделать путем помещения PDMS-штампа в раствор полимера/сополимера в растворителе на 5-10 секунд. После требуется дождаться выветривания растворителя из слоя раствора на поверхности PDMS-штампа и загрузить ЛВ методом, выбранным для конкретного агрегатного состояния и особенностей вещества. После штамп переносится на поверхность, на которой уже находится плоский запечатавающий слой (из того же либо иного полимера/сополимера), в котором еще не выветрился растворитель, путем спрессовывания и отделяется PDMS-штамп. Готовый микрочембер остается на поверхности с запечатавающим слоем.

Изображение микрочембера на сканирующем электронном микроскопе представлено на рисунке 3.2:

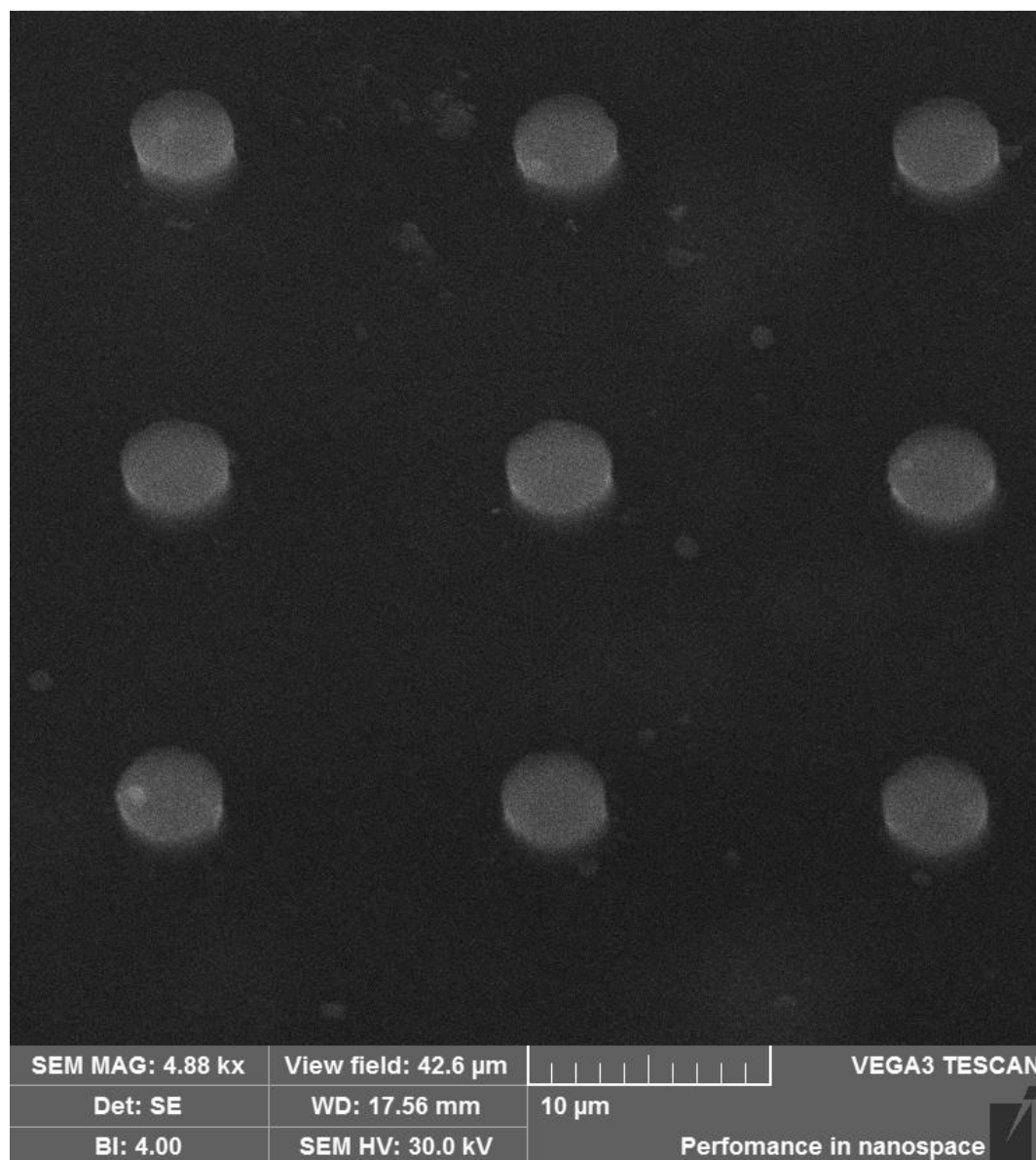


Рисунок 3.1 – Изображение микрочембера на сканирующем электронном микроскопе

### 3.4. Механизмы самопроизвольного выхода ЛВ из СДЛВ на основе биodeградируемых полимеров

Выход ЛВ из полимерных СДЛВ может протекать вследствие 2-х основных механизмов, протекающих последовательно или параллельно: посредством диффузии ЛВ из матрицы системы или по мере эрозии

полимерной матрицы. Более того, выход ЛВ может быть инициирован и проконтролирован при помощи различных «стимулов».

1) Диффузионный выход;

Происходит в следствие диффузии молекул из матрицы системы. Свойственно для систем, где ЛВ распределено в матрице полимера, а также для систем, в которых ЛВ локализовано.

Скорость диффузии зависит от коэффициента диффузии молекулы вещества, который, в свою очередь, зависит от концентрации ЛВ. Следовательно, при уменьшении концентрации ЛВ - коэффициент диффузии также уменьшится. В системах резервуарного типа коэффициент диффузии зависит от характеристик оболочки [20].

2) Эрозия матрицы системы;

Эрозия делится на два типа – поверхностную и объемную.

При поверхностной эрозии разлагается только поверхностный слой полимера, а скорость эрозии пропорциональна поверхности полимера. В этом случае эрозия начинается на поверхности и прогрессирует внутрь.

При объемной эрозии происходит равномерное по объему разложение полимера, размер системы в этом случае остается постоянным.

ЛВ выходит в три этапа: резкий выход с поверхности матрицы, выход при начальном разложении полимера и высвобождение остаточного ЛВ при полной деградации полимера [20].

Гидрофильные полимеры деградируют быстрее по сравнению с гидрофобными материалами, при этом скорость деградации зависит от pH-среды, при пониженном значении, в кислой среде, деградация протекает быстрее [21]. PLA, PCL и PLGA являются типичными представителями для систем поверхностной и объемной эрозии.

### **3.5. Методы стимуляции выхода ЛВ из СДЛС на основе биodeградируемых полимеров**

В определенных случаях необходимо, чтобы ЛВ было высвобождено из системы незамедлительно и в определенном количестве. Высвобождение ЛВ из системы может быть инициировано и контролируемо различными химическими и физическими стимулами. Среди химических стимулов наибольшее использование находит изменение РН-среды, среди физических – использование магнитного поля, света, и ультразвука.

#### **1) РН-среда;**

РН-показатель здоровых клеток обычно несколько выше, чем РН-показатель больных клеток. Эту разницу можно использовать для активации более интенсивного выхода вещества [22].

#### **2) Магнитное поле;**

Для использования этого активатора при создании СДЛВ необходимо добавить металлические наночастицы  $Fe_3O_4$  в полимерную матрицу. В этом случае при возникновении магнитного поля наночастицы начнут нагреваться и разрушать структуру СДЛВ. Однако, если магнитное поле будет переменным – частицы начнут не нагреваться, а колебаться, что в свою очередь также окажет деструктивное влияние на полимерную матрицу [23].

#### **3) Свет;**

Для использования этого активатора при создании СДЛВ необходимо добавить наночастицы золота. Они имеют свойство поглощать свет в ультрафиолетовом или ближнем инфракрасном спектре и нагреваться. Этот нагрев ускоряет процесс разложения полимерной матрицы.

#### **4) Ультразвук;**

Ультразвук широко применяется в медицине. Основными варьируемыми параметрами являются частота и интенсивность ультразвука. При этом, чем выше частота, тем меньше глубина его проникновения.

Используют низкочастотный (20-200 КГц) и сфокусированный высокоинтенсивный ультразвук для активации выхода вещества из СДЛВ. Сфокусированный высокоинтенсивный ультразвук способен точно воздействовать на определенные небольшие участки, в то время как низкочастотный ультразвук способен проникать глубже в ткани и инициировать высвобождение ЛВ более эффективно из-за более низкого акустического импеданса на более низких частотах [24].

При воздействии ультразвука возникают термический и механический эффекты, такие как акустическая кавитация, эффекты, разрушительно воздействующие на полимерные СДЛВ.

#### **4. Методы анализа полученных данных (Ультрафиолетовая спектрофотометрия)**

Спектрофотометрия – метод исследования и анализа веществ, основанный на измерении спектров поглощения в оптической области электромагнитного излучения.

Применение спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях спектра основано на поглощении электромагнитного излучения, которое связано с характерным возбуждением электронов на различных орбиталях. Иными словами, спектр поглощения зависит от молекулярного состава вещества, что позволяет проводить количественный и качественный анализы различных веществ [25].

Уменьшение интенсивности монохроматического излучения, которое проходит через гомогенную поглощающую среду, количественно описывается законом Бугера-Ламберта-Бера:

$$\log_{10} \left( \frac{1}{T} \right) = A = \varepsilon \cdot c \cdot b,$$



где:

- $T$  - отношение интенсивности светового потока, прошедшего через вещество, к интенсивности падающего на вещество светового потока;  
 $T = I/I_0$
- $I$  – интенсивность прошедшего светового излучения;
- $I_0$  – интенсивность падающего светового излучения;
- $\varepsilon$  – молярный показатель поглощения;
- $c$  – молярная концентрация вещества в растворе
- $b$  – длина оптического пути или толщина слоя, в сантиметрах.

Величина  $A$  называется оптической плотностью и является измеряемой величиной. При постоянстве прочих параметров величина  $A$  пропорциональная толщине слоя  $b$  и концентрации вещества  $c$ .

Если нет особых предписаний по поводу проведения анализа, то измерение оптической плотности проводится с использованием кювет толщиной слоя 1 см при температуре  $20 \pm 1$  °C по сравнению с тем же растворителем или той же смесью растворителей, в которой растворено вещество (раствор сравнения).

Измерение проводится в спектрофотометре – приборе, состоящем из оптической системы, выделяющей монохроматическое излучение в области 190-800 нм и обеспечивающей его прохождение через образец и устройство, измеряющее оптическую плотность.

Часто исследование проводят с использованием стандартных образцов или же калибровочного графика, построенного на их основе. При использовании стандартного образца это позволяет использовать следующую формулу для количественного определения концентрации:

$$\frac{C}{C_0} = \frac{A}{A_0},$$

**6. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения**

**6.1. Потенциальные потребители результатов исследования**

Рассмотрим в таблице 6.1 потенциальных потребителей результатов исследования.

Таблица 6.1 – Потенциальные потребители

Заинтересованная сторона проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Пациенты, больные или потенциально больные раковыми заболеваниями	Уменьшения количества и качества побочных эффектов после химиотерапии
Врачи-онкологи	Получение более эффективного способа борьбы с раковыми заболеваниями
Ученые, связанные со сферой медицины	Развитие отрасли таргетной доставки лекарственных веществ может привести к развитию медицины и необходимости новых исследований

**6.2. Анализ конкурентных технических решений**

Рассмотрим проект со стороны оценочной карты для сравнения разработок в таблице 6.2. Расчет коэффициента конкурентности будет рассчитываться следующим образом:

$$B_{ji} = w_j \cdot b_{ji}.$$

Таблица 6.2 - Оценочная карта для сравнения разработок

Факторные признаки (Pj)	Вес критерия, wj	Баллы		Конкуренто-способность	
		b <sub>i1</sub>	b <sub>i2</sub>	B <sub>j1</sub>	B <sub>j2</sub>
Технические критерии оценки					
Возможность массового производства	0,1	8	7	0,8	0,7
Экономичность производства (энерго-, материалоеффективность)	0,05	7	6	0,35	0,3
Количество загружаемого вещества	0,02	10	9	0,2	0,18
Сложность производства	0,02	7	6	0,14	0,12
Процент брака при производстве	0,05	6	6	0,3	0,3
Экономические критерии оценки					
Факторные признаки (Pj)	Вес критерия, wj	Баллы		Конкуренто-способность	
		b <sub>i1</sub>	b <sub>i2</sub>		
Конкурентоспособность продукта	0,12	8	8	0,96	0,96
Цена	0,08	7	7	0,56	0,56
Срок хранения	0,05	8	8	0,4	0,4
Простота хранения и перевозки	0,05	10	9	0,5	0,45
Простота эксплуатации (введение ЛВ в ткани организма)	0,1	7	6	0,7	0,6
Безопасность для организма	0,36	4	9	1,44	3,24
Итого	1	80	81	6,35	7,81

На данном этапе работы были рассмотрены различные аспекты проекта, а также дана оценка их оценки. Были проставлены оценки от 1 до 10 баллов по каждому пункту, где 1 балл означает минимум, а 10 баллов – максимум. В данном случае, по индексом b<sub>1</sub> - производство и использование цисплатина инъекционным методом, а b<sub>2</sub> – СДЛВ на основе биodeградируемого полимера, загруженное тем же цисплатином.

По результатам анализа данных можно заметить, что несмотря на преимущества инъекционного метода по многим пунктам, наносимый вред

организму от СДЛВ на основе полимолочной кислоты гораздо меньше, что показывает перспективность проекта.

### **6.3. SWOT-анализ**

Рассмотрим сильные и слабые стороны этого проекта со стороны различных возможных ситуаций, не связанных непосредственно с выполнением проекта.

*1 этап – определение сильных и слабых сторон проекта, возможностей и угроз:*

Сильные стороны проекта: инновационность (С1), увеличивается эффективности лечения (С2), уменьшение последствий после лечения (С3), низкая стоимость по отношению к стоимости препарата (С4).

Слабые стороны проекта: проект требует много времени и ресурсов на реализацию (Сл1), существуют ограничения на загружаемые ЛВ (Сл2).

Возможности: востребованность рынком (всплеск выявления раковых заболеваний) (В1), заинтересованность ВОЗ (В2), заинтересованность инвесторов во вложениях в инновационный проект (В3).

Угрозы: противодействие со стороны врачей-консерваторов, не принимающих инновационные типы лечения (У1), возможные сложности с запуском в массовое производство (У2).

*2 этап – выявление соответствия сильных и слабых сторон внешним условиям (таблица 6.3)*

Таблица 6.3 – Интерактивная матрица проекта

		Сильные стороны проекта				Слабые стороны проекта	
		C1	C2	C3	C4	Сл1	Сл2
Возможности	B1	+	+	+	+	0	+
	B2	+	+	+	0	-	+
	B3	+	+	+	+	+	-
Угрозы	У1	+	-	-	-	-	+
	У1	+	-	-	+	-	+

3 этап – составление итоговой матрицы SWOT-анализа в таблице 6.4:

Таблица 6.4 - SWOT-анализ

	<p>Сильные стороны проекта:</p> <p>C1. Инновационность</p> <p>C2. Увеличение эффективности лечения</p> <p>C3. Уменьшение последствий после лечения</p> <p>C4. Низкая стоимость СДЛВ по отношению к стоимости препарата</p>	<p>Слабые стороны проекта:</p> <p>Сл1. Проект требует много времени и ресурсов на реализацию</p> <p>Сл2. Существуют ограничения на загружаемые ЛВ</p>
<p>Возможности:</p> <p>B1. Востребованность рынком (всплеск выявления раковых заболеваний)</p> <p>B2. Заинтересованность ВОЗ</p> <p>B3. Заинтересованность инвесторов во вложениях в наш проект</p>	<p>Этот проект имеет большой потенциал для развития и инвестирования, что в итоге позволит не только улучшить качество жизни людей, но и дать нашим инвесторам хорошие дивиденды</p>	<p>За счет инвестирования в нашу технологию и увеличения круга ее охвата мы сможем ускорить разработку за счет увеличения персонала, работающего над проектом, а также появиться возможность работы над специальными полимерами, что в итоге привет к возможности загрузки любого вещества</p>
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Противодействие со стороны врачей-консерваторов, не воспринимающих данный тип лечения</p> <p>У2. Возможные сложности с запуском в массовое производство</p>	<p>В ходе проекта мы будем учитывать то, что не все практикующие врачи сразу примут наш продукт, но более высокая эффективность и меньший наносимый организму вред рано или поздно приведут к тому, что наш проект станет востребован в большинстве стран мира. Также, при разработке методики создания СДЛВ будет учтено экспертное мнение со стороны производителей</p>	<p>При пессимистическом сценарии наш продукт будет узконаправленным, труднопроизводимым и не воспринимаем обществом. Но так или иначе это лишь послужит стимулом на улучшение итогового качества продукта, и в итоге мы займем свою, пусть и узкую, нишу.</p>

## 7. Планирование научно-исследовательских работ

### 7.1. Структура работ в рамках научного исследования

Структура работ в рамках научного исследования представлена в таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Структура работ в рамках научного исследования

Основные этапы	№ работы	Содержание работы	Должность исполнителя
Предварительная подготовка к работам			
Подготовка технического задания	1	Выбор проблемы (болезни), которую будет решать СДЛВ, соответствующие лекарственное вещество и полимер.	Научный руководитель, студент-бакалавр
	2	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, студент-бакалавр
Подготовка к проведению экспериментальных работ	3	Подбор и изучение материалов по теме	Студент-бакалавр
	4	Календарное планирование по теме	Студент-бакалавр
Экспериментальная часть			
Проведение экспериментальных и исследовательских работ	5	Создание и проверка экспериментальных образцов	Студент-бакалавр
	6	Проведение экспериментов и анализа полученных результатов	Студент-бакалавр
Оформление ВКР			
Оформление отчетной документации	7	Написание и оформления отчета по экономической части НИР.	Научный руководитель, студент-бакалавр
	8	Написание и оформления отчета по экономической части НИР.	Консультант ЭЧ, студент-бакалавр
	9	Написание и оформления отчета по социальной части НИР.	Консультант СО, студент-бакалавр

## 7.2. Определение трудоемкости и разработка графика проведения научного исследования

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования.

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости используется формула 7.1:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{мині} + 2t_{максі}}{5}, (7.1)$$

где:

$t_{ожі}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$  – ой работы, чел. – дн.;

$t_{мині}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$  – ой работы, чел. – дн.;

$t_{максі}$  – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$  – ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел. – дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях  $T_p$ , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями, которая рассчитана по формуле 7.2:

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{q_i}, (7.2)$$

где:

$T_{ожі}$  – продолжительность работы  $i$ -ой, раб.дн;

$t_{ожі}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$  – ой работы, чел. – дн.;

$Ч_i$  – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу, чел.

При выполнении дипломных работ студенты в основном становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем. Поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

Диаграмма Ганта – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться формулой 7.3:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (7.3)$$

где:

$T_{ki}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в календарных днях;

$T_{pi}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$  – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по формуле 7.4:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (7.4)$$

где:

$T_{\text{кал}}$  – количество календарных дней в году;

$T_{\text{вых}}$  – количество выходных дней в году;

$T_{\text{пр}}$  – количество праздничных дней в году.

Таким образом:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 96 - 14} = 1,48.$$



Представим все рассчитанные значения в таблице 7.2 (округления длительности работ до целых в большую сторону).

Таблица 7.2 – Временные показатели проведения научного исследования

№ работ	Название работы	Трудоемкость работы			Число исполнителей, чел	Длительность работы в рабочих днях	Длительность работы в календарных днях
		t <sub>мин</sub> , чел/дни	t <sub>макс</sub> , чел/дни	t <sub>ож</sub> , чел/дни			
1	Выбор проблемы (болезни), которую будет решать СДЛВ, соответствующее лекарственное вещество и полимер.	1	2	1,4	2	1	1
2	Составление и утверждение технического задания	1	3	2,2	2	2	2
3	Подбор и изучение материалов по теме	10	21	14,4	1	15	22
4	Календарное планирование по теме	1	2	1,4	1	2	3
5	Создание и проверка экспериментальных образцов	15	25	19	1	19	29
6	Проведение экспериментов и анализа полученных результатов	14	21	16,8	1	17	25
7	Написание и оформления отчета по экономической части НИР.	10	14	11,6	2	6	9
8	Написание и оформления отчета по экономической части НИР.	10	14	11,6	2	6	9
9	Написание и оформления отчета по социальной части НИР.	10	14	11,6	2	6	9
Итого						74	74

Старт работы считаем 1 февраля 2021 года. Построенный график Ганта показан на рисунке 7.1:

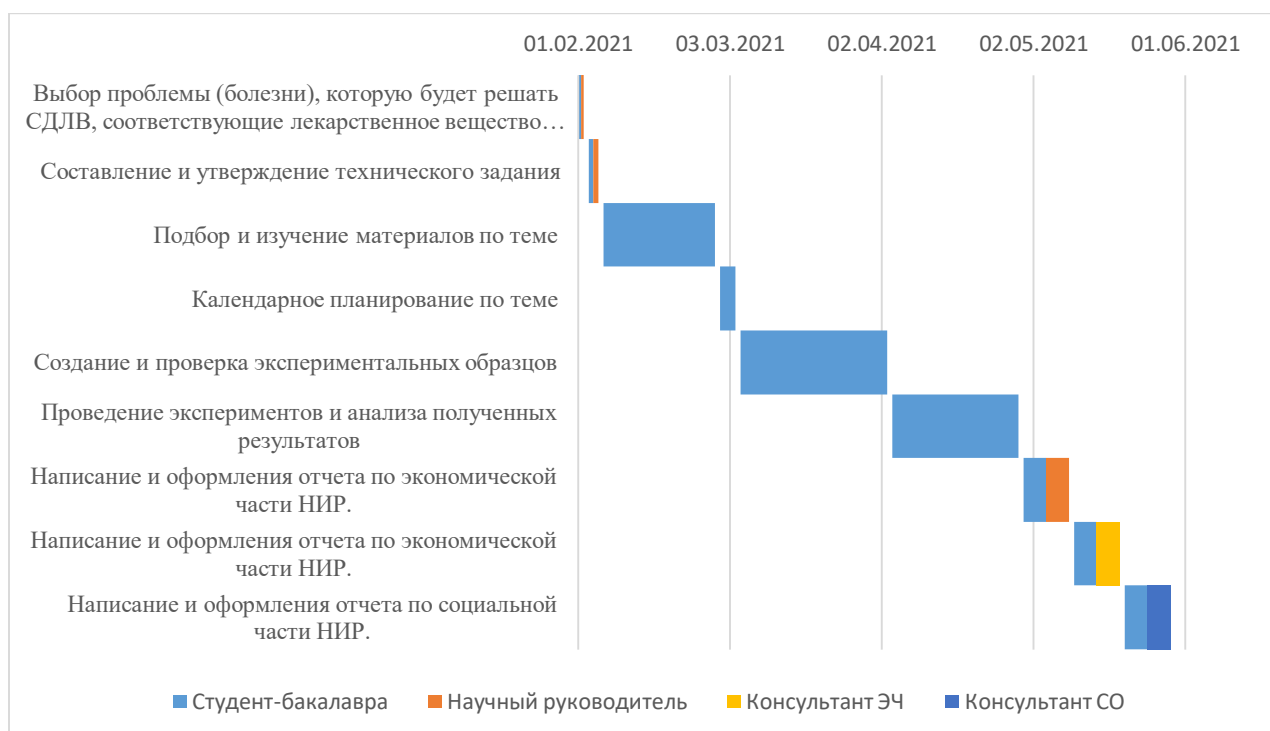


Рисунок 7.1 – График Ганта проведения научного исследования

### 7.3. Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

#### 7.3.1. Расчет материальных затрат НТИ

Расчет материальных затрат НТИ представлен в таблице 7.3:

Таблица 7.3 - Сырье и материалы

Наименование	Марка, размер	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Хлороформ	ЭКОС-1, 1 л.	2	298,80	597,60
Полимолочная кислота, гранулы	CAS 26100-51-6, 1 кг.	1	375	375
Микропробирки	Эппендорф 2 мл, 500 шт/пачка.	4	500	2000

### Продолжение таблицы 7.3

Наименование	Марка, размер	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Стекла покровные	Levenhuk G100, 100 шт/пачка.	2	300	600
Цисплатин (цитостатический препарат)	-	-	-	-
Всего за материалы				3572,6
Транспортные расходы (5%)				178,63
Итого по статье $C_m$				3751,23

Данные расчеты проводятся по приблизительным ценам, взятыми из Google поиска, поскольку это наиболее представляется наиболее эффективным. Также, стоимость некоторых товаров будет переведена из долларов США в рубли по курсу 75 рублей за доллар США. К данным стоимостям товаров также будет прибавлено по 5%, которые будут учитывать транспортные расходы.

Однако, на практике необходимые затраты будут выше, поскольку транспортировка из различных точек страны и зарубежья явно не уложится в установленные рамки (а если брать необходимые товары ближе, то минимальные цены, указанные в Интернете, уже не дают точной картины), и цены могут варьироваться в зависимости от поставщика и времени закупки. Также стоит учесть, что стоимость препарата «Цисплатин», необходимый для проекта в виде чистого порошка, найти в открытом доступе не представляется возможным, поскольку он произведен в научной лаборатории ТПУ аспирантами. Это делает невозможным на данный момент внести данный пункт в бюджет.

### **7.3.2. Расчет затрат на специальное оборудование для экспериментальных работ**

В ходе проводимой работы не требуется дополнительная закупка специального оборудования, поскольку все используемое оборудование уже имеется в наличии.

### **7.3.3. Основная и дополнительная заработная плата исполнителей работы**

В данном пункте рассчитаны баланс рабочего времени и основная и дополнительная заработная плата исполнителей проекта.

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату, рассчитанную по формуле 7.5:

$$C_{зп} = З_{осн} + З_{доп}, \quad (7.5)$$

где  $З_{осн}$  – основная заработная плата,  $З_{доп}$  – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ( $З_{осн}$ ) исполнителя проекта (лаборанта, инженера) рассчитывается по формуле 7.6:

$$З_{осн} = З_{дн} \cdot T_{раб}, \quad (7.6)$$

где:  $З_{осн}$  – основная заработная плата одного работника;

$T_p$  – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (табл. 9);

$З_{дн}$  – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле 7.7:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, (7.7)$$

где  $Z_{\text{м}}$  – месячный должностной оклад работника, руб.;

$M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб. дня  $M=11,2$  месяца, 5-дневная неделя;

при отпуске в 48 раб. дней  $M=10,4$  месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\text{д}}$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн.

Расчет баланса времени представлен в таблице 7.4.

Таблица 7.4 - Расчет баланса времени

Показатели рабочего времени	Научный руководитель	Студент-бакалавр	Консультант ЭЧ	Консультант СО
Календарное число дней	365			
Количество нерабочих дней				
- выходные дни	52			
- праздничные дни	14			
Потери рабочего времени				
- отпуск	48			
- невыходы по болезни	5			
Действительный годовой фонд рабочего времени	246			

Месячный должностной оклад работника рассчитывается по формуле 7.8:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{б}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, (7.8)$$

где:

$Z_{\text{б}}$  – базовый оклад, руб.;

$k_{пр}$  – премиальный коэффициент, (определяется Положением об оплате труда);

$k_d$  – коэффициент доплат и надбавок (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: определяется Положением об оплате труда);

$k_p$  – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Данные расчета заработной платы за все время проекта представлены в таблице 7.5.

Таблица 7.5 - Расчет основной заработной платы за время проекта

Работники	З <sub>б</sub> , руб.	k <sub>пр</sub>	k <sub>д</sub>	k <sub>р</sub>	З <sub>м</sub> , руб	M, мес	F <sub>д</sub> , дни	З <sub>дн</sub> , руб.	T <sub>р</sub> , раб.дн.	З <sub>осн</sub> , руб.
Научный руководитель	30713	0,3	0,3	1,3	63883,04	10,4	246	2700,75	9	24306,72
Консультант ЭЧ	30713	0,3	0,3	1,3	63883,04			2700,75	6	16204,48
Консультант СО	30713	0,3	0,3	1,3	63883,04			2700,75	6	16204,48
Студент- бакалавр	17890	-	-	1,3	23257			983,22	74	72758,48
Итого										129474,16

#### *Дополнительная заработная плата*

Дополнительная заработная плата рассчитывается исходя из 12-15% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнение темы по формуле 7.9:

$$З_{доп} = k_{доп} \cdot З_{осн}, \quad (7.9)$$

где  $З_{доп}$  – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{доп}$  – коэффициент дополнительной зарплат, равный 0,12;

$З_{осн}$  – основная заработная плата, руб.

В таблице 7.6 приведена форма расчёта основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 7.6 - Заработная плата исполнителей проекта

Заработная плата	Научный руководитель	Консультант ЭЧ	Консультант СО	Студент-бакалавр
Основная зарплата, руб	24306,72	16204,48	16204,48	72758,48
Дополнительная зарплата, руб	2916,8	1644,54	1644,54	8731,02
Зарплата работника, руб	27223,53	18149,02	18149,02	81489,5
Итого по статье	145011,06			

Итого, заработная плата участников проекта обойдется в 145011,06 рублей.

#### 7.3.4. Отчисления во внебюджетные фонды

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды, которые рассчитываются по формуле 7.10:

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (7.10)$$

где  $k_{\text{внеб}}$  – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.), равный 27,1%.

Расчеты приведены в таблице 7.7.

Таблица 7.7 - Отчисления во внебюджетные фонды

Заработная плата	Научный руководитель	Консультант ЭЧ	Консультант СО	Студент-бакалавр
Зарплата работника, руб	27223,53	18149,02	18149,02	81489,5
Отчисления во внебюджетные фонды, руб	7377,58	4918,39	4918,39	22083,66
Сумма отчислений во внебюджетные фонды, руб	39298			

Итого, во внебюджетные фонды необходимо заплатить 39298 рублей.

### 7.3.5. Контрагентские расходы

В данную статью расходов занесены траты на Интернет от компании Мегафон и представлены в таблице 7.8.

Таблица 7.8 - Расчет расходов на оплату работы сторонних организаций и предприятий

Наименование	Поставщик	Кол-во, календарный месяц	Цена за единицу, руб/месяц	Сумма, руб.
Безлимитный Интернет	Мегафон	4	290	1160
Итого: 1160 руб.				

Соответственно, на работы от сторонних подрядчиков проекту понадобится еще 1160 рублей.

### 7.3.6. Накладные расходы

Накладные расходы рассчитаны как сумма предыдущих расходов по пунктам 7.3.1 – 7.3.5 умноженные на коэффициент 0,16, согласно методическому пособию.



Расчет накладных расходов представлен в таблице 7.8.

Таблица 7.8 – Расчет накладных расходов

	Сумма, руб
Материальные затраты	3751,23
Основная и дополнительная заработная плата работников	145011,06
Отчисления во внебюджетные фонды	39298
Контрагентские расходы	1160
Итого	189220,3
Накладные расходы	30275,25

Сумма накладных расходов составит 30275,25 рублей.

### 7.3.7. Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Итоговый бюджет затрат научно-исследовательского проекта представлен в таблице 7.9.

Таблица 7.9 – Бюджет затрат научно-исследовательского проекта

Наименование статьи	Сумма, руб				Примечание
	Научный руководитель	Консультант ЭЧ	Консультант СО	Студент-бакалавр	
Материальные затраты, руб	3751,23				Пункт 3.3.1
Основная и дополнительная заработная плата работников, руб	27223,53	18149,02	18149,02	81489,5	Пункт 3.3.3
Отчисления во внебюджетные фонды, руб	7377,58	4918,39	4918,39	22083,66	Пункт 3.3.4
Контрагентские расходы, руб	1160				Пункт 3.3.5
Накладные расходы, руб	30275,25				Пункт 3.3.6
Итого, руб	219495,55				

## 8. Определение ресурсной, финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется по формуле 8.1:

$$I_{\text{фин}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, (8.1)$$

где:

$I_{\text{фин}}^{\text{исп.}i}$  – интегральный финансовый показатель разработки;

$\Phi_{pi}$  – стоимость  $i$ -го варианта исполнения;

$\Phi_{\text{max}}$  – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Расчет интегральных финансовых показателей представлен в таблице 8.1 (исп.1 – разработка микрочемберов на основе полимолочной кислоты для доставки цисплатина, исп.2 – разработка иного СДЛВ для доставки цисплатина).

Таблица 8.1 – Расчет интегральных финансовых показателей

	Исп.1	Исп.2
Стоимость проекта $\Phi_{pi}$ , руб	219495,55	400000
Интегральный финансовый показатель разработки	0,55	1

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определяется по формуле 8.2:

$$I_{pi} = \sum_n a_i \cdot b_i, (8.2)$$

где:

$I_{pi}$ – интегральный показатель ресурсоэффективности для  $i$ -го варианта исполнения разработки;

$a_i$ – весовой коэффициент  $i$ -го варианта исполнения разработки;

$b_i$ – бальная оценка  $i$ -го варианта исполнения разработки; устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

$n$  – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности приведен в таблице 8.2.

Таблица 8.2 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерий	Весовой коэффициент параметра	Оценка исп. 1	Оценка Исп. 2	$I_{pi1}$	$I_{pi2}$
Возможность массового производства	0,4	8	7	3,2	2,8
Экономичность производства (энерго-, материалоэффективность)	0,2	7	6	1,4	1,2
Количество доставляемого вещества	0,1	10	9	1	0,9
Сложность производства	0,1	7	6	0,7	0,6
Процент брака при производстве	0,2	6	6	1,2	1,2
Итого	1	38	34	7,5	6,7

Сравнив значения интегральных показателей ресурсоэффективности можно сделать вывод, что реализация технологии в первом исполнении является более эффективным вариантом для проектирования с позиции ресурсосбережения.

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ( $I_{испi}$ ) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле 8.3:

$$I_{испi} = \frac{I_{р-испi}}{I_{финi}}, (8.3)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта (таблица 8.2) и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность проекта ( $\mathcal{E}_{\text{ср}}$ ) определяется по формуле 8.4:

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{исп1}}}{I_{\text{исп2}}}, (8.4)$$

Таблица 8.2 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,55	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	7,5	6,7
3	Интегральный показатель эффективности	13,64	6,7
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	2,04	0,49

*Вывод:*

Сравнительный анализ интегральных показателей эффективности показывает, что предпочтительной является разработка микрочемберов на основе полимолочной кислоты для доставки цисплатина.

## **9. Социальная ответственность**

Главной целью выпускной квалификационной работы являлись создание микрочемберов на основе полимолочной кислоты (PLA), загруженных цитостатическим препаратом «Цисплатин», а также проверка методики путем проведения экспериментов по качественному определению выхода модельного вещества «метиловый оранжевый» и количественному определению выхода препарата «Цисплатин» из микрочемберов.

Вся проведенная работа проводилась в лаборатории №202 Научного парка ТПУ.

Данный раздел посвящен анализу вредных и опасных факторов производственной среды при проведении работы. Будут рассмотрены и решены вопросы обеспечения защиты от них на основе требований действующих нормативных документов.

### **9.1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности**

Трудовой кодекс РФ осуществляет регулирование отношений между работником и работодателем, которые имеют связь с продолжительностью рабочего дня, предоставлением отпусков, оплатой труда и прочими аспектами.

Продолжительность рабочего дня устанавливается согласно трудовому договору, однако не может превышать 40 часов в неделю. При работе с вредными или опасными условиями труда длительность рабочего дня не может превышать 8 часов при 36-часовой рабочей неделе и 6 часов при 30-часовой и менее рабочей неделе. При работе в ночное время продолжительность смены сокращается на 1 час. Каждому работнику должен быть предоставлен перерыв во время рабочего дня не менее 30 минут, но не более 2 часов, который не включается в рабочее время.

Каждому работнику предоставляется отпуск в 28 календарных дней. При работе с вредными или опасными условиями труда предоставляются дополнительные дни отпуска [27].

## 9.2. Производственная безопасность

Для обеспечения производственной безопасности необходимо провести анализ воздействия на человека вредных и опасных производственных факторов, которые могут возникать при разработке или эксплуатации проекта.

В таблице 9.1 приведены основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы, описанного выше:

Таблица 9.1 – Возможные опасные и вредные факторы на рабочем месте

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Нормативные документы
1. Микроклимат	СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений СНиП 41-01-2003 Отопление, вентиляция и кондиционирование
2. Работа с вредными веществами	ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования (с Изменением N 2)
3. Вентиляция	ГОСТ 32548-2013 Вентиляция зданий. Воздухораспределительные устройства. Общие технические условия.
4. Шум	ГОСТ 12.1.029-80 Средства и методы защиты от шума
5. Освещенность рабочей зоны	СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95*
6. Электробезопасность	ГОСТ 12.1.038-82 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов в (с Изменением N 1) СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы
7. Пожаровзрывоопасность	СП 12.13130.2009. Определение категорий помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности (в ред. изм. № 1, утв. приказом МЧС России от 09.12.2010 № 643) ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда. Пожарная безопасность. Общие требования.

Далее будут более подробно рассмотрены опасные и вредные производственных факторов, описанные в таблице 9.1.

### 9.2.1. Микроклимат

Основными показателями, характеризующими микроклимат в производственных помещениях, являются: температура воздуха; температура поверхностей; относительная влажность воздуха; скорость движения воздуха; интенсивность теплового облучения.

Спектрофотометр и приборы освещения в процессе работы выделяют тепло. При нахождении в непосредственной близости от источников тепла возможны перегрев организма и быстрая утомляемость. Влажность также оказывает значительное влияние на терморегуляцию человека, так низкая влажность может привести к высыханию кожи, слизистых оболочек и общему обезвоживанию организма, а высокая – к повышенной отдаче тепла и возможному перегреву организма [28].

Для поддержания данных санитарных норм необходимо иметь местный кондиционер установки полного кондиционирования воздуха, обеспечивающий постоянство температуры, относительной влажности, скорости движения и чистоты воздуха. Поскольку в Томской области, в которой проводятся работы, имеет место сильное понижение температуры в зимние периоды, то необходима система центрального водяного отопления, поддерживающая заданный уровень температуры. При устройстве системы вентиляции и кондиционирования воздуха в помещении лаборатории необходимо соблюдать определенные требования пожарной безопасности [29].

В таблице 9.2 приведены оптимальные величины показателей микроклимата на рабочих местах, которые установлены санитарными нормами для различных категорий работ в разные периоды года. При проведении экспериментальных работ, а также при использовании спектрофотометра категория работ является легкой (Ia), поскольку не возникает систематических физических нагрузок [28].

Таблица 9.2 – Оптимальные величины показателей микроклимата на рабочих местах производственных помещений

Период года	Категория работ по уровню энергозатрат, Вт	Температура воздуха, °С	Температура поверхностей, °С	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	Ia (до 139)	22-24	21-25	60-40	не более 0,1
Теплый	Ia (до 139)	23-25	22-26	60-40	не более 0,1

В месте проведения работ, все необходимые требования соблюдены.

### *Вентиляция*

Для поддержания санитарных норм достаточно иметь естественную неорганизованную вентиляцию помещения и местный кондиционер установки полного кондиционирования воздуха, обеспечивающий постоянство температуры, относительной влажности, скорости движения и чистоты воздуха [30].

Для расчёта производительности воздухообмена вентилятора в лаборатории воспользуемся формулой:

$$W = V \cdot K . \quad (6.1)$$

Объем используемой лаборатории 250 м<sup>3</sup> (площадь – 100 м<sup>2</sup>, высота – 2.5 м), кратность воздухообмена  $k = 10 \text{ ч}^{-1}$ . Подставляя эти значения в формулу, получим  $W = 2500 \text{ м}^3 \cdot \text{ч}^{-1}$ . Имеющаяся в лаборатории система воздухообмена соответствует рассчитанному значению и удовлетворяет требованиям ГОСТ [30].

### **9.2.2. Работа с вредными веществами**

В ходе проведения работ в лаборатории, при изготовлении микрочемберов используется раствор полимолочной кислоты в хлороформе. Потому, опасными веществами являются хлороформ и пыль гранул



полимолочной кислоты. Классы опасности и среднесменные предельно допустимые концентрации (ПДК) приведены в таблице 9.3.

Таблица 9.3 – Классы опасности и ПДК используемых веществ

Вещество	ПДК, мг/м <sup>3</sup>	Класс опасности
Хлороформ	5	2
Пыль гранул полимолочной кислоты	0,4	4

В следствии этого, согласно нормативам, необходимо соблюдать следующие требования безопасности: ограничение содержания примесей вредных веществ в исходных и конечных продуктах (незапечатанных и готовых микрочемберах); использование индивидуальных средств защиты и выбор соответствующего оборудования и коммуникаций, не допускающих выделения вредных веществ в воздух рабочей зоны в количествах, превышающих предельно допустимые концентрации (ПДК) при нормальном ведение техпроцесса [31].

В используемой лаборатории в качестве средства индивидуальной защиты использовались нитриловые перчатки, а для отсутствия превышения ПДК используются специальные вытяжные шкафы, при использовании которых в зоне работы персонала концентрации веществ не превышают ПДК.

### 9.2.3. Шум

Длительное воздействие шума может привести к ухудшению слуха, а в отдельных случаях – к глухоте. Шумовое загрязнение среды на рабочем месте неблагоприятно воздействует на работающих: снижается внимание, увеличивается расход энергии при одинаковой физической нагрузке, замедляется скорость психических реакций и т.д. В результате снижается производительность труда и качество выполняемой работы.

При превышении уровня шума наиболее эффективны мероприятия, ведущие к снижению шума в источнике его возникновения. Коллективные средства защиты от шума: звукоизоляция и глушители.

Для оценивания шумовой обстановки допускается использовать числовую характеристику, называемую уровнем звука, измеряемую в дБ. Допустимый уровень шума при работе, требующей сосредоточенности, работе с повышенными требованиями к процессам наблюдения и дистанционного управления производственными циклами на рабочих местах в помещениях с шумным оборудованием, составляет 80 дБ [32].

За рабочей поверхностью уровень шума при работающем ноутбуке Acer Aspire E 15 достигает значения 25 дБ, что находится в пределах нормы. В лаборатории, в которой проводились работы, уровень шума от вихревой воздуходувки составляет 65 дБ, а прочее оборудование не влияет на уровень шума.

#### **9.2.4. Освещенность рабочей зоны**

Недостаточная освещенность рабочей зоны также считается одним из факторов, влияющих на работоспособность человека. Для промышленных предприятий оптимальная освещенность территории и помещений является важной и непростой технической задачей, решение которой обеспечивает нормальные гигиенические условия для работающего персонала. Правильно подобранные источники света и их проектирование создают условия для производственного труда, корректности выполнения технологических операций, соблюдения правил и техники безопасности.

Внутри помещений по способу размещения светильников и распределению освещенности различают следующие системы искусственного освещения: общее и комбинированное.

Общим называется освещение, светильники которого освещают всю площадь помещения, как занятую оборудованием или рабочими местами, так и вспомогательную. В зависимости от расположения светильников различают равномерное и локализованное общее освещение. При общем равномерном освещении светильники располагаются в верхней зоне помещения равномерно, обеспечивая тем самым одинаковую освещенность всего помещения. Оно применяется, как правило, когда расположение рабочих зон при проектировании неизвестно либо при гибкой планировке. При общем локализованном освещении светильники размещают с учетом расположения технологического оборудования, создавая на отдельных поверхностях требуемый уровень освещения.

Комбинированная система освещения состоит из общего и местного освещения. Общее освещение предназначено для освещения проходов и участков, где работы не производятся, а также для выравнивания яркости в поле зрения работающих. Местное освещение обеспечивается светильниками, располагаемыми непосредственно на рабочих местах. Ему следует отдавать предпочтение, если в нескольких рабочих зонах помещения должны решаться различные зрительные задачи и поэтому для них требуются различные уровни освещенности. Оно также необходимо, когда рабочие места территориально отдалены друг от друга. При этом следует иметь в виду, что устройство только местного освещения недопустимо, так как оно создает большую разность освещенности рабочих поверхностей и окружающего пространства, что неблагоприятно сказывается на зрении.

Причинами недостаточности естественного и искусственного освещений являются отдаленность рабочего места от источников освещения, недостаточная мощность и плохое качество источников освещения, неподходящие погодные факторы или время суток. Недостаточность освещения снижает производительность труда, увеличивает утомляемость и

количество допускаемых ошибок, а также может привести к появлению профессиональных болезней зрения [33].

Необходимая освещенность на рабочем месте достигается за счет искусственного освещения люминесцентными лампами. Посчитаем необходимое число светильников по формуле:

$$n = \frac{E \cdot S \cdot Z \cdot K}{F \cdot U \cdot m}, \quad (9.2)$$

где  $E$  – нормированная освещенность,  $E = 300$  лм;

$S$  – площадь помещения,  $S = 100$  м<sup>2</sup>;

$Z$  – поправочный коэффициент светильника,  $Z = 1,2$ ;

$K$  – коэффициент запаса, учитывающий снижение освещенности при эксплуатации,  $K = 1,2$ ;

$F$  – световой поток одной лампы, ЛД 40,  $F = 2500$  лм;

$U$  – коэффициент использования,  $U = 0,55$ ;

$m$  – число ламп в светильнике,  $m = 4$ .

Подставив значения получаем  $n = 9,22$ , так как необходимо целое число, то получаем 10 систем по 4 лампы, что соответствует количеству ламп в лаборатории.

#### **9.2.5. Электробезопасность**

Источниками опасного фактора являются токопроводящие кабели, элементы электрооборудования. Опасность поражения электрическим током усугубляется тем, что человек не в состоянии без специальных приборов обнаружить напряжение дистанционно. Электрический ток, проходя через живой организм оказывает термическое (ожоги, нагрев и повреждение кровеносных сосудов, перегрев сердца, мозга и других органов),

электролитическое (разложение органической жидкости, в том числе крови, что вызывает значительное нарушение ее состава, а также ткани в целом) и биологическое действие (нарушение внутренних биоэлектрических процессов, свойственных нормально действующему организму и теснейшим образом связанных с его жизненными функциями).

Напряжения прикосновения и токи, протекающие через тело человека при нормальном (неаварийном) режиме электроустановки, не должны превышать значений.

При работе со спектрофотометром обязательны следующие меры предосторожности:

- перед началом работы нужно убедиться, что выключатели и розетка закреплены и не имеют оголенных токоведущих частей;
- при обнаружении неисправности оборудования и приборов необходимо сообщить сотруднику, ответственному за оборудование [34].

В рамках проведенной работы не производились контакты с открытыми источниками электрического тока. Ток, протекающий в компьютерной периферии, не представляет существенной опасности для здоровья человека. Спектрофотометр СФ-2000 работает от питания 220 В переменного тока. Используемая лаборатория подходит под помещения 1 класса, в котором рабочие напряжения не превышают 1 000 В.

Используемый ноутбук несет в себе опасность не только электрического тока, но и вредный фактор электромагнитного излучения. Основными источниками электромагнитных излучений в рабочих помещениях являются дисплеи компьютеров и мобильных устройств, сеть электропроводки, системный блок, блоки питания.

В таблице 9.4 приведены допустимые уровни параметров электромагнитных полей [35].

Таблица 9.4 – Временные допустимые уровни электромагнитных полей, создаваемых ПЭВМ на рабочих местах.

	Наименование параметров	Допустимые значения
Напряженность электрического поля	в диапазоне частот 5 Гц – 2 кГц	25 В/м
	в диапазоне частот 2 кГц – 400 кГц	2,5 В/м
Плотность магнитного потока	в диапазоне частот 5 Гц – 2 кГц	250 нТл
	в диапазоне частот 2 кГц – 400 кГц	25 нТл
Напряженность электростатического поля		15 Кв/м

Необходимо использовать технику, удовлетворяющую нормам и правилам сертификации, чтобы максимально исключить негативное воздействие электромагнитных излучений.

Существуют следующие способы защиты от ЭМП [35]:

- увеличение расстояния от источника (экран должен находиться на расстоянии не менее 50 см от пользователя);
- применение приэкранных фильтров, специальных экранов и других средств индивидуальной защиты.

В используемой лаборатории электро-магнитное излучение соответствует нормам.

#### 9.2.6. Пожаробезопасность

В зависимости от характеристик веществ и материалов, находящихся в помещении, по взрывопожарной и пожарной опасности помещения подразделяются на категории А, Б, В, Г и Д в соответствии с [36]. Рассматриваемое помещение относится к категории Б, так как в нем содержатся легковоспламеняющиеся жидкости с температурой вспышки более 28 градусов Цельсия. Возможные причины возгорания:

- работа с открытой электроаппаратурой;

- короткие замыкания в блоках питания;
- нарушение правил пожарной безопасности;
- нарушение правил работ с легковоспламеняющимися жидкостями.

В целях снижения риска возникновения пожара и минимизации возможного ущерба производятся профилактические мероприятия, которые подразделяются на организационно-технические, эксплуатационные и режимные. Организационно-технические мероприятия заключаются в проведении регулярных инструктажей сотрудников ответственным за пожарную безопасность, обучении сотрудников надлежащей эксплуатации оборудования и необходимым действиям в случае возникновения пожара, паспортизацию веществ, материалов и изделий в части обеспечения пожарной безопасности, изготовление и применение средств наглядной агитации по обеспечению пожарной безопасности. К эксплуатационным мероприятиям относят профилактические осмотры оборудования. Мероприятия режимного характера включают установление правил организации работ и соблюдение противопожарных мер. Для предупреждения возникновения пожара необходимо соблюдение следующих правил пожарной безопасности:

- содержание помещений в соответствии с требованиями пожарной безопасности;
- надлежащая эксплуатация пожароопасных веществ и оборудования (правильное включение оборудования в сеть электропитания, контроль нагрева оборудования);
- обучение производственного персонала правилам пожарной безопасности;
- наличие, правильное размещение и использование средств пожаротушения.

В помещении с электрооборудованием, во избежание поражения электрическим током, целесообразно использовать углекислотные или порошковые огнетушители. Данные огнетушители предназначены для тушения загораний различных веществ и материалов, электроустановок под напряжением до 1000 В, горючих жидкостей. Химические и пенные огнетушители не допустимы. Огнетушители следует располагать на защищаемом объекте в соответствии с требованиями таким образом, чтобы они были защищены от воздействия прямых солнечных лучей, тепловых потоков, механических воздействий и других неблагоприятных факторов. Они должны быть хорошо видны и легкодоступны в случае пожара. Огнетушители не должны препятствовать эвакуации людей во время пожара [37].

### **9.3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях**

Чрезвычайная ситуация – это обстановка на определенной территории, сложившаяся в результате аварии, опасного природного явления, катастрофы, распространения заболевания, представляющего опасность для окружающих, стихийного или иного бедствия, которые могут повлечь или повлекли за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей или окружающей среде, значительные материальные потери и нарушение условий жизнедеятельности людей. Есть два вида чрезвычайных ситуаций:

- техногенная;
- природная.

К техногенным ЧС можно отнести пожары, взрывы, диверсии, выбросы ядовитых веществ. К природным ЧС относятся природные катаклизмы. Наиболее вероятной техногенной ЧС являются пожары.

К опасностям несчастного случая относится внезапный и неуправляемый источник энергии:двигающийся предмет, неуправляемое движение или энергия [38].



Рассмотрим возможные аварийные ситуации в Научном парке ТПУ, лаборатория 202, а именно:

- падение с высоты собственного роста;
- удар электрическим током;
- возникновение пожара.

Мероприятия по предотвращению и ликвидации вышеуказанных аварийных ситуаций представлены в таблице 9.5.

Таблица 9.5 – Аварийные ситуации

Аварийная ситуация	Мероприятия по предотвращению	Мероприятия по ликвидации последствий аварийной ситуации
Падение с высоты собственного роста	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Содержание помещения в надлежащем порядке.</li> <li>2. Ограничение рабочего пространства.</li> <li>3. Своевременное проведение инструктажа.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Осмотреть или опросить пострадавшего;</li> <li>2. Если необходимо – вызвать скорую помощь (номер скорой помощи для мобильного телефона – 103);</li> <li>3. Остановить кровотечение, если оно имеется;</li> <li>4. Если есть подозрение, что у пострадавшего сломан позвоночник (резкая боль в позвоночнике при малейшем движении), необходимо обеспечить пострадавшему полный покой в положении лежа на спине до оказания квалифицированной медицинской помощи.</li> </ol>
Удар электрическим током	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Заземление всех электроустановок.</li> <li>2. Ограничение рабочего пространства.</li> <li>3. Обеспечение недоступности токоведущих частей аппаратуры.</li> <li>4. Своевременное проведение инструктажа.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Быстро освободить пострадавшего от действия электрического тока;</li> <li>2. Вызвать скорую помощь (номер скорой помощи для мобильного телефона – 103);</li> <li>3. Если пострадавший потерял сознание, но дыхание сохранилось, его следует удобно уложить, расстегнуть стесняющую одежду, создать приток свежего воздуха и обеспечить полный покой;</li> <li>4. Пострадавшему надо дать понюхать нашатырный спирт, сбрызнуть лицо водой, растереть и согреть тело;</li> <li>5. При отсутствии дыхания нужно немедленно делать искусственное дыхание и массаж сердца.</li> </ol>

## Продолжение таблицы 9.5

Аварийная ситуация	Мероприятия по предотвращению	Мероприятия по ликвидации последствий аварийной ситуации
Пожар	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Своевременное проведение инструктажа.</li> <li>2. Установление средств автоматического пожаротушения в помещениях.</li> <li>3. Установка датчиков дыма и огня.</li> <li>4. Обеспечение путей эвакуации и поддержание их в надлежащем состоянии.</li> <li>5. Контроль работы электроприборов.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обесточить помещение, прекратить поступление воздуха;</li> <li>2. Немедленно сообщить о пожаре дежурному или на пост охраны или самостоятельно вызвать службу спасения (номер пожарной службы для мобильного телефона – 101);</li> <li>3. По возможности принять меры по эвакуации людей, тушению пожара и спасению материальных ценностей.</li> </ol>

В данном подразделе рассмотрены потенциальные аварийные ситуации, которые могут возникнуть при работе в лаборатории, расположенной в Научном парке ТПУ. Рассмотрены мероприятия по предотвращению и ликвидации последствий этих ситуаций согласно [39].

### 9.4. Выводы по разделу

В разделе рассмотрены правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности работников, выявлены возможные вредные и опасные факторы (микроклимат [28-30], работа с вредными веществами [31], шум [32], освещение [33], электрический ток [34], электромагнитное излучение [35], пожароопасность [36.37]), также проведен их анализ и обоснован ряд мероприятий по снижению их воздействия на исследователя.

Работа в штатном режиме в лаборатории 202 Научного парка ТПУ не наносит вред человеку. Помещение отнесено по пожароопасности к классу Б, по электробезопасности - к 1 категории (до 1000 В).

В последнем подразделе проанализированы возможные чрезвычайные ситуации. Также описаны мероприятия по их предотвращению и мероприятия по ликвидации последствий аварийных ситуаций. Наиболее вероятной ЧС является падение с высоты собственного роста и возникновение пожара на рабочем месте вследствие возгорания оборудования.

## Список используемых источников

1. Официальный портал Минздрава РФ по онкологическим заболеваниям. – URL: <https://onco-life.ru/ob-onkologii/osnovy/cto-takoe-rak/post/cto-takoe-opuhol>
2. Лекции по радиационной защите : учебное пособие / В.И. Беспалов ; Томский политехнический университет. – 6-3 изд., доп. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2020. – 723 с.
3. Noone A. M. [и др.]. Radiosurgical treatment of secondary brain 2015. С. 156–160.
4. Сайт ГУБЗ ЛО «Тосненская клиническая межрайонная больница», Доброкачественные и злокачественные опухоли - URL: <http://www.tosnocrb.ru/novosti/168-dobrokachestvennye-i-zlokachestvennye-opukholi>
5. Oltarzhevskaja N. . [и др.]. Methods of Delivery of Medications for the Treatment of Oncological Diseases // Biomedical Chemistry: Research and Methods. 2019. № 1 (2). С. 1–11.
6. Химическая информационная сеть Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Цитостатики – URL: <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/kolman/388.htm>
7. Регистр лекарственных средств России – URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_512.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_512.htm)
8. Хлусов, Игорь Альбертович. Принципы создания и функционирования систем доставки лекарственных средств; учебное пособие / И.А.Хлусов, В.С. Чучалин, Т.Г. Хоружая – Томск: Изд-во ТПУ, 2008.
9. Tyler B. и др. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications // Advanced Drug Delivery Reviews. Elsevier B.V., – 2016. – Т. 107. – С. 163–175.

10. Makadia H.K., Siegel S.J. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier // *Polymers*. – 2011. – Т. 3, – № 3. – С. 1377–1397.
11. Bassi A.K. и др. The Chemical and Physical Properties of Poly–Caprolactone Scaffolds Functionalised with Poly (Vinyl Phosphonic Acid-Co-Acrylic Acid) // *Journal of Tissue Engineering*. – 2011.
12. Tian H. и др. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application // *Progress in Polymer Science*. – 2012. – Т. 37, – №2 – С. 237-280.
13. Larrañeta E. и др. Hydrogels for Hydrophobic Drug Delivery. Classification, Synthesis and Applications // *Journal of Functional Biomaterials*. – 2018. – Т. 9, – № 1. – С. 13.
14. Zyкова Y. [и др.]. Free-standing microchamber arrays as a biodegradable drug depot system for implant coatings // *European Polymer Journal*. 2019. № February (114). С. 72–80.
15. Sindeeva O. A. [и др.]. Effect of a Controlled Release of Epinephrine Hydrochloride from PLGA Microchamber Array: In Vivo Studies // *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2018. № 44 (10). С. 37855–37864.
16. Sindeeva O. A. [и др.]. Carbon dot aggregates as an alternative to gold nanoparticles for the laser-induced opening of microchamber arrays // *Soft Matter*. 2018. № 44 (14). С. 9012–9019.
17. Sindeeva O. A. [и др.]. Polylactic Acid-Based Patterned Matrixes for Site-Specific Delivery of Neuropeptides On-Demand: Functional NGF Effects on Human Neuronal Cells // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020. № June (8). С. 1–12.
18. Kudryavtseva, V., Boi, S., Read, J., Gould, D., Szewczyk, P. K., Stachewicz, U., Kiryukhin, M. V., Pastorino, L., & Sukhorukov, G. B. (2021). Micro-sized “pelmeni” - A universal microencapsulation approach overview. *Materials and Design*, 202, 109527. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109527>
19. Gai M. [и др.]. Polylactic Acid Sealed Polyelectrolyte Multilayer

- Microchambers for Entrapment of Salts and Small Hydrophilic Molecules  
Precipitates // ACS Applied Materials and Interfaces. 2017. № 19 (9). С.  
16536–16545.
20. Kohrs N.J. и др. Drug Delivery Systems and Controlled Release // Encyclopedia of Biomedical Engineering. Elsevier, – 2019. – С. 316–329.
21. Siepmann J. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2001. – Т. 48, – № 2–3. – С. 229–247
22. Mura S., Nicolas J., Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery // Nature Materials. – 2013. – Т. 12, – № 11. – С. 991–1003.
23. Kainourgios P. и др. Comparative study of LbL and crosslinked pH sensitive PEGylated LbL microspheres: Synthesis, characterization and biological evaluation // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2013. – Т. 104. – С. 91– 98.
24. Hussein G.A., Pitt W.G., Martins A.M. Ultrasonically triggered drug delivery: Breaking the barrier // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Elsevier B.V., – 2014. – Т. 123. – С. 364–386. ОФС.1.2.1.1.003.15
25. Спектрофотометрия в УФ и видимой областях – URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-1-0003-15-spektrofotometriya-v-uf-i-vidimoy-oblastyah/>
26. Toro-Córdova A. [и др.]. Determination of Liposomal Cisplatin by High-Performance Liquid Chromatography and Its Application in Pharmacokinetic Studies // Journal of Chromatographic Science. 2016. № 6 (54). С. 1016–1021.
27. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018).
28. СанПиН 2.2.4.548–96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений.
29. СНиП 41-01-2003. Отопление, вентиляция и кондиционирование.

- 30.ГОСТ 32548-2013. Вентиляция зданий. Воздухораспределительные устройства. Общие технические условия.
- 31.ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования (с Изменением № 2)
- 32.ГОСТ 12.1.029-80. Средства и методы защиты от шума.
- 33.СП 52.13330.2016. Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95\*.
- 34.ГОСТ 12.1.038-82. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов (с Изменением № 1).
- 35.СанПиН 2.2.2/2.4.1340–03. Гигиенические требования к персональным электронно- вычислительным машинам и организации работы.
- 36.СП 12.13130.2009. Определение категорий помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности (в ред. изм. № 1, утв. приказом МЧС России от 09.12.2010 № 643).
- 37.ГОСТ 12.1.004-91. Система стандартов безопасности труда. Пожарная безопасность. Общие требования.
- 38.Федеральный закон от 21.12.1994 № 68-ФЗ (ред. от 01.04.2020) «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».
- 39.ГОСТ Р 22.0.02-2016. Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Термины и определения.